

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001902

International filing date: 09 February 2005 (09.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-035985
Filing date: 13 February 2004 (13.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

14.02.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2004年 2月13日

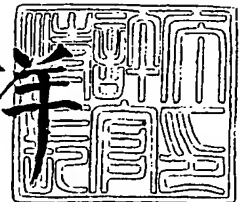
出 願 番 号
Application Number: 特願2004-035985
[ST. 10/C]: [JP2004-035985]

出 願 人
Applicant(s): 株式会社ヤクルト本社

2005年 3月24日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号 出証特2005-3026070

【書類名】 特許願
【整理番号】 P00501602
【あて先】 特許庁長官 殿
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都港区東新橋 1 丁目 1 番 1 9 号 株式会社ヤクルト本社内
 【氏名】 中村 真子
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都港区東新橋 1 丁目 1 番 1 9 号 株式会社ヤクルト本社内
 【氏名】 相山 律男
【特許出願人】
 【識別番号】 000006884
 【氏名又は名称】 株式会社ヤクルト本社
【代理人】
 【識別番号】 110000084
 【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所
 【代表者】 中嶋 俊夫
【選任した代理人】
 【識別番号】 100068700
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 有賀 三幸
【選任した代理人】
 【識別番号】 100077562
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高野 登志雄
【選任した代理人】
 【識別番号】 100096736
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 中嶋 俊夫
【選任した代理人】
 【識別番号】 100089048
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 浅野 康隆
【選任した代理人】
 【識別番号】 100101317
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 的場 ひろみ
【選任した代理人】
 【識別番号】 100117156
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 村田 正樹
【選任した代理人】
 【識別番号】 100111028
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 山本 博人
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 164232
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1

【物件名】

要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

次の成分 (A)、(B) 及び (C) :

(A) カンプトテシン類、

(B) 酢酸及び酢酸ナトリウム、

(C) (i) アスコルビン酸及びアスコルビン酸ナトリウム又は

(ii) プロピレングリコール

を含有し、pH が 2～5 であることを特徴とする水溶液製剤。

【請求項 2】

カンプトテシン類が、7-エチル-10-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシカンプトテシンである請求項 1 記載のカンプトテシン類含有水溶液製剤

【請求項 3】

水溶液製剤が、抗腫瘍性製剤である請求項 1 又は 2 記載のカンプトテシン類含有水溶液製剤。

【請求項 4】

注射用製剤である請求項 1～3 のいずれか 1 項記載のカンプトテシン類含有水溶液製剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】カンプトテシン類含有水溶液製剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、カンプトテシン類の溶解性に優れ、安定な水溶液製剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

カンプトテシン (camptothecin, CPT) は、中国原産の喜樹 (camptotheca acuminata) の葉や樹皮などに含有されるアルカロイドであり、またカンプトテシンの半合成誘導体である 7-エチル-10-ベリジノベリジノカルボニルオキシカンプトテシン (CPT-11) (特許文献1参照) は、カンプトテシンの高い抗腫瘍活性を維持し、かつ毒性が軽減された化合物として特に重要な物質である。この 7-エチル-10-ベリジノベリジノカルボニルオキシカンプトテシンは、生体内で代謝され、半合成誘導体である 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (SN-38) (特許文献2参照) となり、活性が現れるとされている。

【0003】

7-エチル-10-ベリジノベリジノカルボニルオキシカンプトテシン等のカンプトテシン類の患者への投与は、主に静注により行なわれる。このため、現在 7-エチル-10-ベリジノベリジノカルボニルオキシカンプトテシン等のカンプトテシン類は、ソルビトールなどにより等張化した製剤として上市され、流通し使用されている。この製剤化についてはこれまで種々の試みがなされており、例えば、カンプトテシン誘導体をコラーゲンと 2-ヒドロキシエチル・メタクリレートのコ・ポリマーに含有させた徐放性製剤 (特許文献3参照) やカンプトテシン又はその誘導体をポリ乳酸-グリコール酸共重合体からなる担体に含有せしめた徐放性製剤 (特許文献4参照) が知られている。

しかしながら、カンプトテシン類は水に対する溶解性が低く、加熱して水溶液製剤を調製しなくてはならず、工程の簡略化のために加熱を要しないで製造可能なカンプトテシン類を含有する水溶液製剤の開発が望まれている。

【特許文献1】特公平3-4077号公報

【特許文献2】特公昭62-47193号公報

【特許文献3】特開平7-277981号公報

【特許文献4】特開平10-17472号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、製造時に加熱する必要がなく、カンプトテシン類が安定に溶解しているカンプトテシン類含有水溶液製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、上記課題に鑑み鋭意研究を行なった結果、カンプトテシン類に、酢酸及び酢酸ナトリウム並びにプロピレングリコール又はアスコルビン酸とアスコルビン酸ナトリウムを配合し、特定の pH 範囲に調整すると、カンプトテシン類の水溶液中への溶解性が増大し、従来よりもカンプトテシン類を高濃度で溶解し、安定なカンプトテシン類含有水溶液製剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、次の成分 (A)、(B) 及び (C) :

(A) カンプトテシン類、

(B) 酢酸及び酢酸ナトリウム、

(C) (i) アスコルビン酸及びアスコルビン酸ナトリウム又は

(ii) プロピレングリコール

を含有し、pH が 2~5 であることを特徴とする水溶液製剤を提供するものである。

出証特 2005-3026070

【発明の効果】

【0007】

本発明の水溶液製剤には、製造時に加熱することなくカンプトテシン類を高濃度に溶解することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明で使用する成分(A)のカンプトテシン類は、水溶液製剤の有効成分であり、例えば、10-ヒドロキシカンプトテシン、11-ヒドロキシカンプトテシン、9-メトキシカンプトテシン、10-メトキシカンプトテシン、11-メトキシカンプトテシン等の天然由来のものが挙げられ、また、天然のカンプトテシン等を原料に用いて化学修飾して得られる7-エチル-10-ピペリジノピペリジノカルボニルオキシカンプトテシン(以下、CPT-11と記載することもある)等の化合物も挙げられる。成分(A)としては、CPT-11が特に好ましい。

【0009】

本発明の水溶液製剤は、成分(B)の酢酸及び酢酸ナトリウム並びに成分(C)のプロピレングリコール又はアスコルビン酸及びアスコルビン酸ナトリウムを組合わせて配合する必要がある。

ここで、酢酸ナトリウム及びアスコルビン酸ナトリウムは、水溶液製剤中で酢酸及びアスコルビン酸にアルカリ剤を添加して生成させてもよい。この場合、アルカリ剤としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、水酸化ナトリウムが好ましい。また、水溶液製剤中において、他の化合物との塩交換によって酢酸ナトリウム及びアスコルビン酸ナトリウムを形成してもよい。

【0010】

本発明の水溶液製剤で成分(B)の酢酸及び酢酸ナトリウムは、酢酸に換算して0.1~10重量%、更に0.5~8重量%、特に0.7~6重量%含有するのが好ましい。

【0011】

成分(C)としてアスコルビン酸及びアスコルビン酸ナトリウムを使用する場合は、アスコルビン酸に換算して5~20重量%、特に6~15重量%含有するのが好ましい。

【0012】

また、酢酸、アスコルビン酸及びそれらの塩は、それぞれの酸に換算した含有量の合計量で0.1~5.0重量%、更に0.3~3.0重量%、特に0.5~2.0重量%含有するのが、カンプトテシン類の溶解性の点で好ましい。

本発明の水溶液製剤に用いられるカンプトテシン類100mgに対し、酢酸、アスコルビン酸及びそれらのナトリウム塩は、合計量で500~2000mg、特に800~1500mg含有するのが、カンプトテシン類の水溶液性剤中への溶解性向上の点で好ましい。

【0013】

成分(C)としてプロピレングリコールを使用する場合は、40~70重量%、特に50~60重量%含有するのが好ましい。

また、本発明の水溶液製剤に用いられる成分(A)カンプトテシン類100mgに対し、プロピレングリコールは、1~5g、特に2~4g含有するのが、カンプトテシン類の水溶液性剤中への溶解性向上の点で好ましい。

【0014】

本発明の水溶液製剤のpHは、室温(25℃)において2~5であるが、2.5~4.8とするのがカンプトテシン類の溶解性の点でより好ましい。pH調整は、酢酸、アスコルビン酸、塩酸、硫酸等の酸成分、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のナトリウムを含有するアルカリ成分を用いて行うのが好ましい。

【0015】

本発明の水溶液製剤は、有効成分であるカンプトテシン類が優れた悪性腫瘍治療効果を有することから、抗腫瘍性製剤として有用である。対象悪性腫瘍としては、肺がん、子宮がん、卵巣がん、胃がん、結腸・直腸がん、乳がん、リンパ腫、脾臓がん等が挙げられる。

【0016】

また、本発明の水溶液製剤の剤形としては、注射用製剤、特に静脈内投与用製剤が好ましい。当該注射用製剤とするにあたって、上記成分以外に注射用蒸留水、グルコース、マンノース、乳糖に代表される糖類、食塩、リン酸塩等に代表される無機塩類、HEPES、PIPES等の有機アミン、その他通常注射剤に用いる安定剤、賦形剤、緩衝剤等の成分を用いても良い。注射用製剤中にカンプトテシン類は、1~50mg/mL、特に10~30mg/mL含有するのが好ましい。

【実施例】

【0017】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

【0018】

実施例1

表1に記載の水溶液10mLにCPT-11を250~500mg加えて、10分間超音波処理してCPT-11を水中に分散、溶解させて後、所要日数、室温で攪拌した。次いで、溶液をサンプリングし、3000r/minで30分間遠心分離し、上清を0.45 μ フィルターでろ過した。ろ取した上清1mLを精確に量り取り、90%メタノール水溶液で50mLにメスアップした。下記の条件で、溶解しているCPT-11量をHPLCにて測定した。

【0019】

HPLC条件:

カラム ; Symmetry Shield RP18 (3.5 μ m、4.6 \times 50mm)

カラム温度 ; 50 $^{\circ}$ C

流速 ; 2.0mL/min

移動相 ; A液を50mmol/Lギ酸緩衝液 (pH 5.5) / アセトリトリル/メタノール = 850/100/50、B液を50mmol/Lギ酸緩衝液 (pH 5.5) / アセトリトリル/メタノール = 750/250/50とし、B液を0~100%に15分間でリニアグラジェントし、その後5分間、A液100%で平衡化した。

注入量 ; 10 μ L

検出波長 ; 254nm

【0020】

室温での攪拌を1日及び2日した後の各水溶液中のCPT-11の溶解量を測定した結果を表1に示す。なお、結果は水溶液1mLあたりの溶解CPT-11量 (CPT-11mg/mL) で示す。

【0021】

【表1】

No.	水溶液 5 mL 中の成分の添加量 (mg)					pH	攪拌日数	
	酢酸	酢酸-Na	アスコルビン酸	アスコルビン酸-Na	NaOH		1	2
1	200	20	700			2.8	44.54	44.61
2	200	20	500			2.9	38.70	38.45
3	200	50	700			3.2	43.64	44.07
4	200	100	700			3.6	45.87	47.24
5	200	20	700		15	3.1	43.45	43.56
6	200	20	700		20	3.2	41.97	41.79
7	200	20	700		50	3.7	42.41	42.50
8	200	20	700		100	4.2	38.16	39.11
比1			250			4.0	—	20.91
比2	ジメチルアセトアミド 150mg					4.2	15.04	14.82
比3	リン酸 1 ナトリウム塩 200mg / リン酸 pH調整量					4.0	16.38	17.31

注) * 水酸化ナトリウムで pH 調整した。

【0022】

No. 1～8の本発明のカンプトテシン類含有水溶液製剤は、いずれもCPT-11の溶解性に優れていた。また、これらの水溶液製剤は、室温（25℃）に3日間、遮光せずに静置しても、変色は起こらず、結晶も析出しなかった。更に、振動してもGPT-11の結晶の析出は認められなかった。一方、アスコルビン酸単独はCPT-11の溶解性は充分でなかった。

【0023】

実施例 2

酢酸ナトリウム 100mg、酢酸 20mg、亜硫酸ナトリウム 60mg及びプロピレングリコール 3000mgを含有するpH4.0の水溶液 10mLにCPT-11を250～500mg加えて、10分間超音波処理してCPT-11を水中に分散、溶解させて後、実施例1と同様にして、水溶液 1mLあたりの溶解CPT-11量（CPT-11mg/mL）を測定した。1日目 32.26mg/mL、2日目 31.20mg/mLであった。比較として、酢酸ナトリウム、酢酸及び亜硫酸ナトリウムを除いた溶液では、1日目 18.46mg/mL、2日目 18.12mg/mLの溶解量であった。

【0024】

実施例 3

次の製法により、下記の例1～3の注射剤を得た。

各添加剤を予め加えて溶かしておいた溶液の3.5mLに塩酸イリノテカン（CPT-11）100mgを加え、よく攪拌して溶かした。この液に各添加剤を含む溶液を加えて5mLとした。

【0025】

例 1

塩酸イリノテカン	100mg
アスコルビン酸	700mg
酢酸ナトリウム	100mg
酢酸	200mg

注射用水 全量 5 mL

pH 3.6

【0026】

例 2

塩酸イリノテカン 100 mg

酢酸ナトリウム 20 mg

アスコルビン酸ナトリウム 700 mg

酢酸 200 mg

注射用水 全量 5 mL

pH 4.5

【0027】

例 3

塩酸イリノテカン 100 mg

アスコルビン酸ナトリウム 20 mg

水酸化ナトリウム 100 mg

酢酸 20 mg

注射用水 全量 5 mL

pH 4.5

【0028】

例 1～3 のカンプトテシン類含有水溶液製剤（注射剤）は、いずれも微黄色澄明な水溶液であって、塩酸イリノテカンの結晶析出は認められなかった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 製造時に加熱する必要がなく、カンプトテシン類が安定に溶解しているカンプトテシン類含有水溶液製剤の提供。

【解決手段】 次の成分 (A)、(B) 及び (C) :

(A) カンプトテシン類、

(B) 酢酸及び酢酸ナトリウム、

(C) (i) アスコルビン酸及びアスコルビン酸ナトリウム又は

(ii) プロピレングリコール

を含有し、pHが2～5であることを特徴とする水溶液製剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2004-035985
受付番号	50400229974
書類名	特許願
担当官	第七担当上席 0096
作成日	平成16年 2月16日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 2月13日

【書類名】 手続補正書
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2004- 35985
【補正をする者】
【識別番号】 000006884
【氏名又は名称】 株式会社ヤクルト本社
【代理人】
【識別番号】 110000084
【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所
【代表者】 中嶋 俊夫
【手続補正1】
【補正対象書類名】 特許願
【補正対象項目名】 発明者
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【発明者】
【住所又は居所】 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内
【氏名】 中沢 真子
【発明者】
【住所又は居所】 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内
【氏名】 相山 律男
【その他】 願書には、第1番目の発明者として「中村真子」と記載されていますが、これはワープロ入力ミスによる誤記であり、正しくは、「中沢真子」でありますので、当該発明者の誤記を訂正致します。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2004-035985
受付番号	50400251089
書類名	手続補正書
担当官	土井 恵子 4264
作成日	平成16年 2月23日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 2月17日

特願2004-035985

出願人履歴情報

識別番号

[000006884]

1. 変更年月日
[変更理由]
住所
氏名

1990年 8月 3日
新規登録
東京都港区東新橋1丁目1番19号
株式会社ヤクルト本社